

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

PAUL LEVY

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon et des Hôpitaux de Paris.

CONTRIBUTION CLINIQUE
à l'Étude de l'Action diurétique
DE L'URÉE

(Travail du Service et du Laboratoire du Dr JOSUÉ)
à l'Hôpital de la Pitié

Président : M. le Professeur ROGER.

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1922

222

165

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT

109

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Année 1922

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

PAUL LEVY

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon et des Hôpitaux de Paris.

CONTRIBUTION CLINIQUE à l'Étude de l'Action diurétique DE L'URÉE

(Travail du Service et du Laboratoire du D^r JOSUÉ)
à l'Hôpital de la Pitié

Président : M. le Professeur ROGER.



PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

Anatomie descriptive	MM. NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Histologie	PRENANT.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Chimie	DESGREZ.
Physique	André BROCA.
Parasitologie	BRUMPT.
Bactériologie	BEZANÇON.
Physiologie	RICHER.
Pathologie expérimentale	ROGER.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie externe	LECÈNE.
Pathologie interne	RÉNON.
Pharmacologie	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Opérations et appareils	Pierre DUVAL.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine	MÉNÉTRIÉR.
Cliniques médicales { Hôtel-Dieu	GILBERT.
{ Beaujon	ACHARD.
{ Cochin	CHAUFFARD.
{ Saint-Antoine	WIDAL.
Clinique thérapeutique de la Pitié	VAQUEZ.
{ Hôtel-Dieu	HARTMANN.
{ Saint-Antoine	LEJARS.
Clinique chirurgicale { Cochin	DELBET.
{ Salpêtrière	GOSSET.
{ Tarnier	BAR.
Clinique obstétricale { Baudelocque	COUVELAIRE.
{ Pitié	BRINDEAU.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
— des maladies infectieuses	TEISSIER.
— des maladies nerveuses	P. MARIE.
— des maladies mentales	X
— infantile médicale	NOBÉCOURT.
— d'hygiène de la première enfance	MARFAN.
— infantile chirurgicale	Auguste BROCA.
— des voies urinaires	LEGUEU.
— gynécologique	FAURE.
— ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
— oto-rhino-laryngologique	SEBILÉAU.
Physiologie appliquée à l'éducation physique	LANGLOIS, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. ABRAMI.	DESMAREST.	LAIGNEL-LAVASTINE	PHILIBERT.
ALGLAVE.	DUVOIR.	LARDENNOIS.	RATHERY.
BASSET.	FIÉSSINGER.	LE LORIER.	RETTERER.
BAUDOUIN.	GARNIER.	LEMIERRE.	RIBIERRE.
BLANCHETIÈRE	GOUGEROT.	LEREBoullet.	RICHAUD.
BRANCA.	GUENIOT.	LEQUEUX.	ROUSSY.
CAMUS (J.).	GULLAIN.	LÉRI.	ROUYÈRE.
CHEVASSU.	GUILLEMINOT.	LÉVY-SOLAL.	SCHWARTZ.
CHAMPY.	GRÉGOIRE.	MATHIEU.	TANON.
CHIRAY.	HEITZ-BOYER.	METZGER.	TERRIEN.
CLERC.	JEANNIN.	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
DEBRÉ.	JOYEUX.	MULON.	VILLARET.
	LABBÉ (H.).	OKINCZYC.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA CHERE FEMME

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON FRÈRE,

LE SERGENT HENRI LEVY,

Médaille militaire.

Tombé au champ d'honneur le 20 septembre 1914.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

Que j'unis dans le même acte de tendresse et
de reconnaissance fervente, et à qui j'offre ce
travail en hommage.

A MES FRÈRES

A MES SŒURS

A NOTRE MAITRE,

MONSIEUR LE DOCTEUR O. JOSUE,
Médecin de l'Hôpital de la Pitié,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Les dix-huit mois, pendant lesquels nous eûmes l'honneur d'être son externe, nous ont fait chaque jour connaître mieux l'intérêt qu'il n'a cessé de nous porter. Puisse ce modeste travail, que nous aurions voulu plus digne de notre Maître et de son enseignement, lui donner du moins la preuve de notre fervente gratitude.

A MES PREMIERS MAITRES

DANS LES HÔPITAUX DE LYON :

Monsieur le Docteur ALBERTIN (1912-13, Charité);
Monsieur le Profess^r NOVÉ-JOSSERAND (1913, Charité);
Monsieur le Professeur TIXIER (1913-14, Hôtel-Dieu);
Monsieur le Professeur PIC (1914, Hôtel-Dieu);
Monsieur le Docteur DEVIC (1919, Hôtel-Dieu);
Monsieur le Profess^r agrégé VORON (1919, Hôtel-Dieu).

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN LEPINE,
Doyen de la Faculté de Médecine de Lyon,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

La bienveillance qu'il nous a témoignée, depuis l'aube de notre carrière médicale, restera toujours profondément gravée dans notre cœur. Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre thèse inaugurale, modeste tribut de notre profonde reconnaissance.

A MON PRESIDENT DE THESE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROGER,
Doyen de la Faculté de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,
Membre de l'Académie de Médecine.

Pour le grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant de présider notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE PARTURIER,

En témoignage de notre profonde reconnaissance pour la sympathie que nous avons rencontrée auprès de lui; pour les conseils et l'aide qu'il nous a prodigués dans la rédaction de ce travail.

CONTRIBUTION CLINIQUE

à l'Étude de l'action diurétique de l'Urée

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion de recueillir, dans le service de M. le Docteur Josué, à l'hôpital de la Pitié, l'observation d'un cas de cirrhose de Laënnec, traité et guéri par notre maître à l'aide de l'urée administrée en ingestion. Ce succès thérapeutique remarquable, éclairé par des examens de laboratoire, pratiqués par M. Parturier, nous a paru digne d'être versé au débat encore très controversé de l'action thérapeutique de l'urée dans la cirrhose de Laënnec.

Nous remercions notre maître, M. Josué, qui a bien voulu nous permettre d'utiliser ces documents pour en faire le sujet de notre thèse, modeste contribution aux importantes recherches de son école. Nous tenons également à assurer de notre reconnaissance son élève, M. Maurice Parturier, de l'aide qu'il nous a donnée dans la rédaction de ce travail.

En publiant ces faits d'observation, nous avons voulu signaler simplement ce qu'ils ont pu présenter d'intéressant et de particulier, mais sans prétendre

aborder la discussion pathogénique des nombreux problèmes de physio-pathologie qu'ils soulèvent. Une telle entreprise nous eût entraîné à chaque pas hors des limites plus modestes que nous nous sommes tracées. Des expérimentateurs qualifiés ont tenté depuis fort longtemps de fournir une explication aux faits que nous apportons : qu'il nous suffise, en résumant rapidement leurs travaux, de montrer dans quelle incertitude ils nous laissent encore.

HISTORIQUE

Nous ne donnerons ici qu'un aperçu rapide des nombreux travaux que la question a suscités. On trouvera dans la thèse de Dion (1) une analyse bibliographique et critique aussi complète que possible des travaux antérieurs à 1909.

Le point de départ de ces travaux remonte à une expérience sur le chien : Ségalas d'Etchepare et Vauquelin (1822) (2) constatèrent une diurèse abondante chez un basset auquel ils injectèrent 2 gr. 25 d'urée. De là, Ségalas fut amené à prescrire l'urée comme médicament diurétique; après lui, Fouquier l'utilisa à la dose quotidienne de 12 grammes. L'usage en fut adopté par les médecins contemporains. Laënnec l'administra avec succès dans certaines hydropisies; Piorry (3), Magendie (4), de Riecke (5), de Neumann (6) en obtinrent, par contre, des résultats peu satisfaisants.

(1) DION. *L'urée. Son emploi comme diurétique, et en particulier dans les cirrhoses atrophiques*. Thèse de Bordeaux, 1897-98, n° 96.

(2) SEGALAS d'ETCHEPARE et VAUCQUELIN. Communication à l'Académie Royale de Médecine, 13 août 1822.

(3) PIORRY. *Gazette des hôpitaux*, 1845, n° 2.

(4) MAGENDIE. *Hdb. d. Heilmittlehre*, Tubingen, 1851, p. 267 sqq.

(5) DE RIECKE. *Die neueren Arzneimittel*, II, Aufl, Stuttgart, 1840, p. 622.

(6) DE NEUMANN. *Heilmittlehre*, II Aufl, Erlanger, 1850, p. 567.

Puis les travaux portèrent plutôt sur l'action toxique de l'urée, incriminée dans la genèse des accidents urémiques (Quinquaud (1), Gallois (2), jusqu'au jour où Bouchard (3), suivi par Jolyet (4), Richet et Moutard-Martin (5) soutint la thèse de la non toxicité de l'urée, opinion sur laquelle on discute encore.

Quoi qu'il en soit, l'action diurétique de ce corps n'est mise en doute par personne, et la série de travaux auxquels elle donne lieu pose seulement le problème du mécanisme de cette diurèse. Ustimovitch (6) et Chiaruttini (7) attribuent la polyurie, qui suit l'administration de l'urée, à une élévation de la pression sanguine; Abeles (8), Mosso, Munck (9) la font dépendre de l'accélération de la circulation rénale; Cavazzani et Rebastello (10) de l'action vaso-dilata-

(1) QUINQUAUD. C. R. Société de Biologie, 1885, p. 424.

— *De l'urée.*

(2) GALLOIS. C. R. Société de Biologie, 1857.

(3) BOUCHARD. C. R. Société de Biologie, 1873.

(4) JOLYET. *Des injections d'urée dans le sang.* C. R. Société Biologie, 1878, p. 130.

(5) RICHEL et MOUTARD-MARTIN. C. R. Académie des Sciences, 1881.

— *Contribution à l'étude de l'action physique de l'urée,* in Gaz. hebdomadaire, 1881.

(6) USTIMOVITCH. Ber. d. Sächs. Ges. der Wissensch., Méd. Phys. kl. 1870, p. 430.

(7) CHIARUTTINI. Rev. Veneta di Scienze Med., XX.

(8) ABELES. Sitzungsberg der K. K. Wiener Académie, Bd. 87, Abth. III, Avril 1883.

(9) MUNCK. *Zur Kenntniss der Nierenfunktion* (avec SENATOR) in Arch. V. R. Virchow.

(10) CAVAZZINI et REBASTELLO. Arch. Ital. de Biologie, XV, p. 181.

— Arch. per le Scienze med., XV, n° 1.

trice qu'exercerait l'urée sur les artères du rein; Dion, enfin, pense à une action osmotique entraînant l'hydrémie, opinion confirmée par Henderson et Lœwi (1).

Klemperer, au cours des ascites cirrhotiques, et dans les affections cardiaques, employa à nouveau l'urée, et redécouvrit ses propriétés diurétiques signalées en France, 75 ans auparavant (2); son travail suscita de nouveaux essais, qui donnèrent des résultats favorables à Setti (3), défavorables à Bignone (4); Sabrazès et Dion (5) signalèrent deux succès très nets et Dion, dans un travail très complet, résuma l'état de la question (1898).

Huchard se montra assez sceptique. « Dans certains cas de foie cardiaque ou cardio-scléreux (6), écrit-il, l'ascite qui en est la conséquence cède difficilement, surtout quand le foie est sclérosé, à l'action de la digitale et même de la théobromine. C'est dans ces conditions que l'urée, ce diurétique physiologique, peut parfois produire de bons effets aux doses de 10 à

(1) HENDERSON et LÆWI. Arch. für exper. Path. und Pharmac., 1905, LIII, p. 49.

(2) KLEMPERER. *Zur Behandlung der Lebercirrhose. Harnstoff als Diureticum*, in Berl. Klin. Wochens, 1896, n° 1.

— *Harnstoff als Arzneimittel*, Deutsche Mediz. Wochens, 1896, n° 47.

(3) SETTI. C. R. du 8^e Congrès de Méd. Int. de Naples, in Gazzetta degli Ospedali et delle Cliniche, Milan, nov. 1897.

(4) BIGNONE. *Urea nella cura dell'ascita de cirrhose epatica*, Clin. de l'osp. Galliene, 1896.

(5) SABRAZÈS et DION. *Valeur thérapeutique de l'urée dans le traitement de l'ascite au cours de la cirrhose atrophique. L'urée comme diurétique*, Revue de Médec., 1897, p. 709 sqq.

(6) HUCHARD. *Maladies du cœur et de l'aorte*, p. 517.

20 gr. par jour, dans 300 ou 500 gr. d'eau ». Mais il ajoute (1) « c'est un diurétique très infidèle, même dans les affections du foie, où on l'a trop vanté ».

Achard et Paiseau (2) et Paiseau, dans sa thèse (3), revinrent sur l'action diurétique de l'urée, dans certaines cardiopathies et dans la néphrite interstitielle, observée par eux à l'occasion de l'épreuve de l'azoturie provoquée. Ils déclarent, d'ailleurs, que cet effet diurétique est loin d'être un phénomène constant.

Pendant ces vingt dernières années, il semble bien que l'urée ait été abandonnée comme médicament diurétique. Il n'est guère que Picot, qui, en 1912 (4), ait traité trois malades en état d'oligurie grave par des ingestions d'urée, et constaté que l'effet obtenu a été de provoquer des diurèses abondantes. Il revint ainsi à cette idée que nous possédons dans l'urée un agent diurétique d'une incontestable efficacité, dans certains cas.

En 1919 enfin, Maurice Parturier (5), dans une thèse inspirée par Josué (6), soutient accessoirement que

(1) HUCHARD. *Lococitato*, p. 123.

(2) ACHARD et PAISSEAU. *Rétention de l'urée dans l'organisme malade*, in *Semaine médicale*, 1904, n° 27, p. 209.

(3) PAISSEAU. *Sur l'élimination et la rétention de l'urée dans l'organisme malade*, Th. Paris, 1905-06, n° 148.

ACHARD. *Le rôle de l'urée en pathologie*, l'Œuvre médico-chirurgicale, 12 décembre 1912.

(4) PICOT. *Action de l'urée sur la sécrétion rénale dans les cas d'oligurie*, in *Journal d'urologie*, t. II, n° 2, 15 août 1912, p. 203.

(5) M. PARTURIER. *Les syndromes rénaux de l'asystolie, étude physio-pathologique et clinique*, Th. de Paris, 1919.

(6) JOSUÉ et PARTURIER. *Les cardio-rénaux*, Paris, 1921.

« l'urée, dont la toxicité est nulle, peut avoir une action bienfaisante sur la diurèse chez les cardiaques dont le foie fabrique peu d'urée ». Il rappelle la phrase de Bouchard : « Quand l'urée n'est plus fabriquée dans le corps, le rein, même normal, cesse de manifester son fonctionnement; dans l'urémie hépatique, quand le foie ne fait plus d'urée, bien que le rein reste normal, on voit souvent apparaître les mêmes symptômes que s'il était devenu imperméable. Nous sommes ainsi conduit à cette conclusion inattendue que l'urée, ce corps qui a été si longtemps l'épouvantail des médecins, nuit surtout... quand il fait défaut ».

« Il semble, en effet, écrit Parturier, qu'à côté des états pathologiques dus à l'accumulation de l'urée dans le sang, doivent trouver leur place des états pathologiques dus à l'insuffisance de la fonction uréogénétique et à la diminution du taux normal de l'urée sanguine, qui n'apparaît plus ainsi comme une substance de déchet absolument inutile aux fonctions organiques et en particulier à la fonction rénale ».

*
**

Il est assez remarquable que, depuis un siècle, et sans qu'aucun travail ait pu parvenir à le justifier ou à le condamner absolument, l'emploi médicamenteux de l'urée, sans cesse repris et abandonné, reste encore un problème qui préoccupe les esprits contemporains. Son action diurétique, malgré l'infidélité, dont elle a donné des preuves, reste un fait solidement assis. Son

efficacité plus particulière dans les affections compliquées d'insuffisance hépatique ne semble pas douteuse. Les observations, que nous apportons, corroborent tout au moins l'opinion de ceux qui ont pensé qu'il y a là une ressource thérapeutique digne de l'attention des médecins.

Action diurétique de l'Urée dans la cirrhose de Laënnec

OBSERVATION I (1).

M. Krie..., Jacques, 39 ans, entre dans le service du D^r Josué, salle Rabelais, n° 13, avec tous les signes d'une cirrhose de Laënnec : petit foie, grosse ascite, circulation veineuse abdominale complémentaire, ombilic déplié, œdèmes des membres inférieurs, oligurie sans albuminurie.

L'examen des appareils cardiaque et circulatoire est négatif; en particulier, l'auscultation du cœur ne permet d'entendre aucun bruit pathologique. La tension artérielle, mesurée au Pachon, est : Maxima, 15; Minima, 8.

Le malade est soumis à une période d'observation

(1) Chez ce malade, comme chez ceux qui font l'objet des observations suivantes, l'administration de l'urée a eu lieu de la façon suivante : sous nos yeux, le malade a absorbé la dose prescrite, en solution dans une infusion de tilleul, 300 cc. environ.

Les opérations de laboratoire ont été effectuées par M. le D^r Parturier, qui a bien voulu nous en communiquer les résultats, et que nous tenons à assurer encore de toute notre reconnaissance.

préalable, avec réduction des liquides et régime lacté strict, et cure de théobromine, sans qu'il résulte de modification appréciable dans son état. C'est alors que l'on décide, le 18 août, d'administrer l'urée en ingestion. Au préalable, le 16 août, on a fait un dosage d'urée dans le sang, $Ur = 0 \text{ gr. } 30$.

Le 17, et le 18 août, la diurèse reste peu marquée, 500 grammes par 24 heures, contenant 14 grammes d'urée.

Le 19 août, le malade, ayant été pesé (78 kil. 200), prend devant nous, à 12 h. 25, 25 grammes d'urée dans du tilleul. Une ponction capillaire de l'ascite permet de doser l'urée dans le liquide : $Ur = 0 \text{ gr. } 30$.

A 17 heures le malade a déjà émis 500 cc d'urines contenant 15 gr. 50 d'urée par litre. Vingt-quatre heures après l'administration du médicament, la diurèse s'est élevée à 3250 cc, contre un litre la veille; les urines contiennent 14 gr. 10 d'urée par litre, soit 46 gr. 32 pour les 24 heures.

Le 20 août, le malade prend à nouveau 25 grammes d'urée; auparavant, le dosage de l'urée dans le liquide ascitique a donné $Ur = 0 \text{ gr. } 30$. L'élimination urinaire, au cours des 24 heures qui suivent cette seconde prise, est de 3 litres, contenant 13 gr. 25 d'urée par litre, 39 gr. 75 pour le nycthémère.

Le 21, devant ce résultat, le traitement est suspendu; un dosage de l'urée dans le liquide donne $Ur = 0 \text{ gr. } 39$.

Le 22, la diurèse a diminué, 2600 cc ne contenant plus que 7 gr. 62 d'urée, par litre, 19 gr. 21 pour les 24 heures.

Le 23, 2550 cc d'urine contenant 22 gr. 50 d'urée. Le poids du malade ne s'est pas modifié; son périmètre abdominal, mesuré pour la première fois est de 96 centimètres. On décide de reprendre le traitement.

On donne ainsi pendant trois jours (23, 24 et 25 août)

25 grammes d'urée. L'élimination urinaire ne s'est pas accrue sous l'influence de ce traitement; mais la concentration de l'urée des urines passe de 9 à 18 grammes par litre, avec un débit qui s'élève successivement à 22 gr. 50, 40 gr. 67 et 45 grammes.

Le 24 août. Ur. (dans le liquide d'ascite) = 0 gr. 39.

Le 25 août tension (Pachon). Max. 16, Min. 8.

Le 28 août on note : peu de changement dans l'état du malade, l'ascite n'a pas diminué, le périmètre abdominal est invariable, le poids du malade s'est légèrement accru. L'administration de l'urée, cessée le 26 août, est reprise le 28, et continuée pendant cinq jours, jusqu'au 2 septembre.

Pendant cette période, la diurèse s'élève légèrement jusqu'à 3000, le 30 août, le débit uréique s'accroît parallèlement, ainsi que le montre le tableau ci joint. (Voir le tableau, pp. 22 et 23.)

Le 2 septembre, Ur = 0 gr. 30.

Pression au Pachon : Max. 16 — Min. 8.

Le 5 septembre, la diurèse a fléchi sensiblement, de 2800 à 1300 cc; le poids du malade s'est accru, de 77 kil. 600, le 1^{er}, à 79 kil. 400. Devant les résultats insuffisants obtenus au cours des administrations successives de l'urée, on décide de donner de la théobromine, 1 gr. 50, le 5, 2 grammes le 6 septembre.

Mais le malade se montre particulièrement intolérant à cette thérapeutique; il a de la diarrhée, se plaint d'une vive céphalée, et le traitement doit être interrompu.

Le 7 septembre, Ur = 0 gr. 12 (dans le sang).

Le 8 septembre, Ur = 0 gr. 15 (dans l'ascite). Le poids a un peu diminué, 77 kil., le périmètre abdominal est inchangé, 96 centim. Le malade prend 25 gr. d'urée.

Le 10 septembre, Ur = 0 gr. 16, dans l'ascite.

Le 13 septembre, Ur = 0 gr. 24, dans l'ascite; K = 0,11.

Le 15 septembre, le poids du malade est revenu à

TABEAU DE L'OBSERVATION

KRIE... (Jacques), 39 ans — salle Rabelais, n° 13

DATES	VOLUME des URINES	UR.	K.	URÉE. DES URINES		POIDS	PÉRIMÈTRE ABDOMINAL	TRAITEMENT	OBSERVATIONS
				AU LITRE	PAR 24 H.				
16 août		0 gr. 30							
17 —	500 cc			28 gr.	14 gr.				
18 —	500 cc					78 kgs 200		Urée 25 grammes	
19 —	1000 cc	0 gr. 30 (ascite)						id.	
20 —	3250 cc	0 gr. 30 id.		14 gr. 10	45 gr. 32	78 kgs 200		Supprimée.	
21 —	3000 cc	0 gr. 39 id.		13 gr. 25	40 gr. 32				
22 —	2600 cc			7 gr. 62	19 gr. 21				
23 —	2550 cc			9 gr.	22 gr. 50		96 cent.	Urée 25 grammes.	
24 —	2150 cc	0 gr. 39 id.		19 gr. 37	40 gr. 67		96 —	id.	
25 —	2500 cc			18 gr.	45 gr.	78 kgs 350	96 —	id.	
26 —	2200 cc							Supprimée.	Pachon 46/8
27 —	2500 cc								
28 —	Urines perdues	0 gr. 30 id.		17 gr. 25	25 gr. 85			Urée 25 grammes	
29 —	2850 cc					78 kgs 700	96 —	id.	
30 —	3000 cc			12 gr. 50	37 gr. 50			id.	
31 —	2500 cc			15 gr. 87	39 gr. 67			id.	
1 ^{er} sept	2725 cc			16 gr. 60	45 gr. 23	77 kgs 600	96 —	id.	Pachon 45/8
2 —	2525 cc	0 gr. 30 id.		18 gr. 40	46 gr. 26			Supprimée.	Pachon 46/8
3 —	Urines perdues								
4 —	2800 cc			8 gr. 45	23 gr. 66	79 kgs 400	96 —		

	0 gr. 10 id.	0 gr. 24 id.	10 gr.	7 gr. 85	18 gr. 70	78 kgs			
11	2400 cc								
12	2100 cc								
13	2000 cc	0 gr. 24 id.	0, 11	7 gr. 85	18 gr. 70	78 kgs			
14	2000 cc			10 gr.	20 gr.	78 kgs 600			
15	1500 cc								
16	1725 cc			16 gr. 66	28 gr. 73				
17	2750 cc	0 gr. 45 id.	0, 083	43 gr. 90	38 gr. 22	79 kgs 200			
18	1725 cc			16 gr. 96	29 gr. 68				
19	2250 cc			11 gr. 81	26 gr. 69				
20	2800 cc			15 gr. 45	43 gr. 26				
21	3250 cc								
22	3700 cc	0 gr. 21 id.	0, 057	11 gr. 50	42 gr. 55	80 kgs 700			
23	4500 cc	0 gr. 25 id.	0, 044	10 gr. 30	46 gr. 35	79 kgs 700			
24	4250 cc			13 gr. 93	59 gr. 20	77 kgs 800			
25	5000 cc			10 gr.	50 gr.				
26	5500 cc			9 gr. 39	51 gr. 64	76 kgs			
27	6500 cc	0 gr. 21 (sang)	0, 045	8 gr. 18	53 gr. 17	74 kgs 400			
28	5000 cc			9 gr. 09	45 gr. 45	72 kgs 600			
29	4500 cc					71 kgs 300			
30	4500 cc			4 gr. 54	20 gr. 43	70 kgs 800			
1 ^{er} oct.	3500 cc			8 gr. 18	28 gr. 63	69 kgs 400			
2	5000 cc			4 gr. 84	24 gr. 20	69 kgs 800			
3	4200 cc			10 gr. 60	44 gr. 52	68 kgs 600			
4	3250 cc	0 gr. 15 id.		7 gr. 87	25 gr. 57	68 kgs 300			
5	3800 cc					68 kgs 600			
6	4 50 cc			6 gr. 66	28 gr. 05	67 kgs 800			
7	3900 cc			8 gr. 18	31 gr. 90	67 kgs 700			
8	3370 cc			9 gr. 39	31 gr. 64	67 kgs 100			
9	3700 cc			7 gr. 87	29 gr. 01	66 kgs 600			
10	Urines perles					66 kgs 800			
11	1250 cc					66 kgs 900			
12	2100 cc					67 kgs 600			
13	2000 cc					68 kgs 100			

78 kil. 600, et son périmètre abdominal est passé à 100 centimètres. En raison de cet accroissement de l'ascite, et des œdèmes, on donne 25 grammes d'urée, et on renouvelle l'administration le 17 septembre, à 7 heures, du matin. Un dosage d'urée, pratiqué dans le liquide ascitique donne $Ur = 0 \text{ gr. } 45$, et K (l'ascite coulant goutte à goutte pendant les trente-sept minutes que dura l'épreuve) nous donne $K = 0,083$.

L'amélioration de la diurèse fut cette fois assez peu accentuée; sur le tracé ci-joint, nous la voyons, en effet, passer de 1500 (le 15) à 1725, puis à 2750, pour revenir le 18 à son point de départ.

Le 18 septembre, le malade a encore augmenté de 600 grammes (79 kil. 200); les résultats, bien qu'incomplets, obtenus par l'urée, encouragent à tenter un nouveau traitement plus prolongé, autorisé d'ailleurs par la parfaite tolérance du médicament; on y adjoindra la digitaline.

Le 19 septembre le malade reçoit 25 gr. d'urée et xx gouttes de digitaline. Urines, 2250 cc, contenant 11 gr. 81 d'urée par litre, soit 26 gr. 69 par 24 heures.

Le 20 septembre, urée, 25 grammes + xx gouttes digitaline. Périmètre abdominal, 100 centimètres.

Urines : 2800 cc; urée par litre, 15 gr. 45; par 24 h., 43 gr. 26.

Le 22 septembre, urée, 25 grammes + xx gouttes digitaline. Périmètre abdominal, 99 cent. Poids, 80 kil. 700.

Urines, 3700 cc; urée par litre, 11 gr. 50; par 24 h., 42 gr. 55.

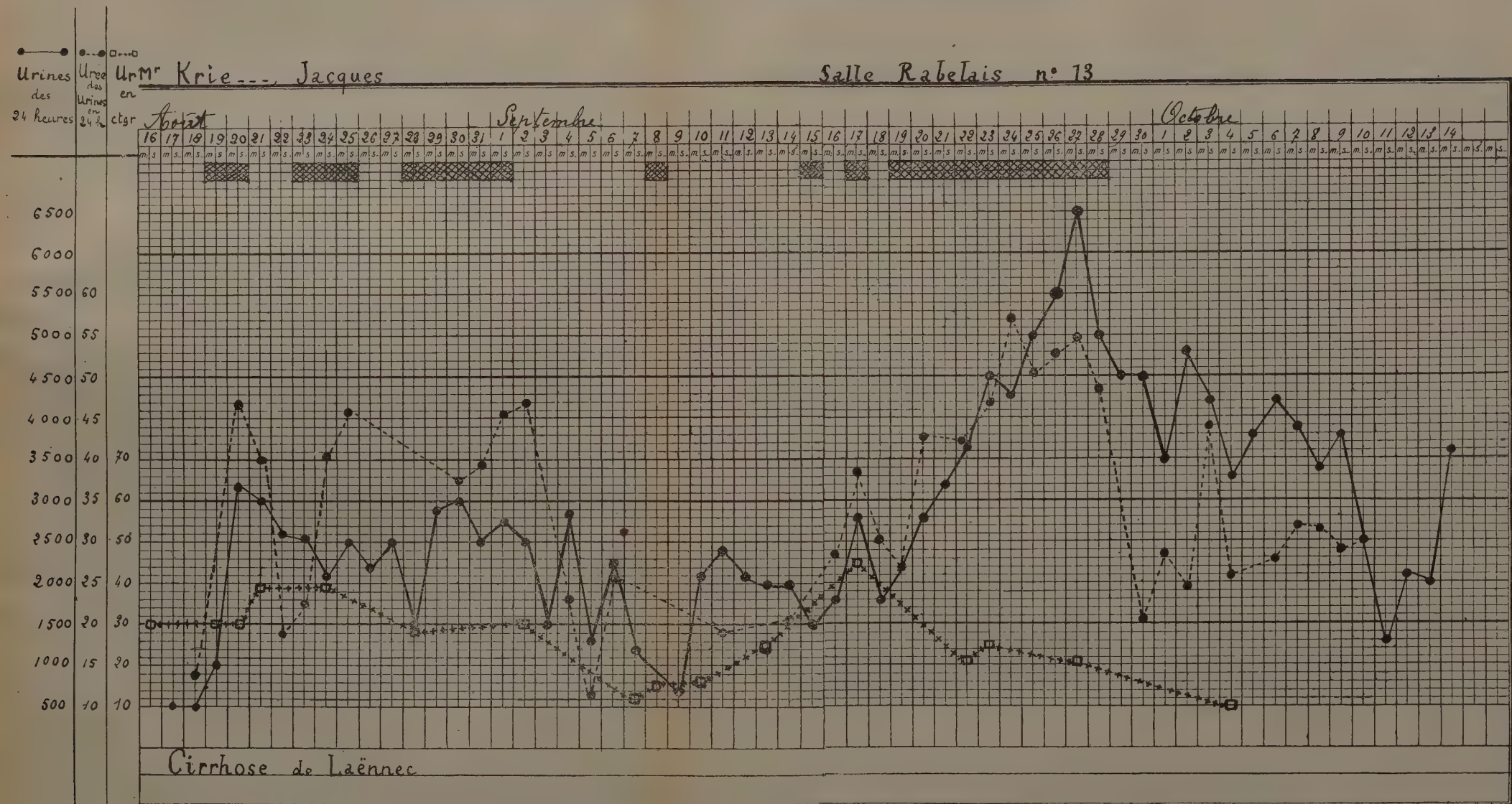
$Ur = 0 \text{ gr. } 21$ (dans le liquide); $K = 0,057$.

Le 23 septembre, urée, 25 grammes + xx gouttes digitaline. Périmètre abdominal, 97 cent. Poids, 79 kil. 700.

Urines, 4500 cc; urée par litre, 10 gr. 30; par 24 h., 46 gr. 35.

$Ur = 0 \text{ gr. } 25$ (liquide); $K = 0,044$.

GRAPHIQUE DE L'OBSERVATION I



N. B. — Les hachures correspondent à l'ingestion de l'urée.

Le 24 septembre, urée, 25 grammes + xv gouttes digitaline. Poids, 77 kil. 800.

Urines, 4250 cc; urée par l., 13 gr. 93; par 24 heures, 59 gr. 20.

Le 25 septembre, urée, 25 grammes + xv gouttes digitaline.

Urines, 5000 cc; urée par l., 10 gr.; par 24 h., 50 gr.

Le 26 septembre, urée, 25 grammes + xv gouttes digitaline. Périmètre abdominal, 93 cent. Poids, 76 kil.

Urines, 5500 cc; urée par l., 9 gr. 39; par 24 heures, 51 gr. 64.

Le 27 septembre, urée, 25 grammes + xv gouttes digitaline. Poids, 74 kil. 400.

Urines, 6500 cc; urée p. l., 8 gr. 18; par 24 heures, 53 gr. 17.

Ur = 0 gr. 21 (dans le sang); K = 0,045.

Le 28 septembre, urée, 25 grammes + xv gouttes digitaline. Poids, 72 kil. 600.

Urines, 5000 cc; urée p. l., 9 gr. 09; par 24 heures, 45 gr. 45.

Le 29 septembre, l'urée est supprimée; on laisse xv gouttes de digitaline. Périmètre abdominal, 90 cent.; poids, 71 kil. 300.

Urines, 4500 cc.

Tension au Pachon, Max. 16, Min. 8.

Du 30 septembre au 5 octobre, le traitement digitalique est continué; xv gouttes jusqu'au 2 octobre, x gouttes jusqu'au 5. Le poids du malade passe, durant cette période, de 70 kil. 800 à 68 kil. 600, et le périmètre abdominal de 89 à 85 centimètres.

La diurèse reste élevée, de 3500 cc. à 5 litres.

Ur, le 4 octobre = 0 gr. 15 (dans le sang).

Du 6 au 13 octobre, tout traitement est supprimé; le malade est remis à l'alimentation carnée, la diurèse reste voisine de 4 litres jusqu'au 9, puis s'abaisse vers

2000 cc. Le poids continue à s'abaisser jusque vers 66 kil., puis se fixe à 68 kil. Le périmètre abdominal est alors, le 13 octobre, de 84 centim. L'ascite a complètement disparu. Le malade sort guéri le 16 octobre. Pendant toute la durée du séjour de ce malade, la température, prise régulièrement, est constamment restée normale, oscillant entre 37° et 37° 5.

*
* *

On peut relever dans cette observation un certain nombre de faits cliniques, dont la signification pratique et théorique nous paraît digne de retenir l'attention.

L'ingestion de l'urée a toujours été suivie d'une augmentation nette du volume des urines. Cette augmentation se manifeste dès la première prise de 25 grammes d'urée; qui fait passer le volume des urines de 1 litre à 3 litres 200; une deuxième prise maintient la diurèse à 3 litres. Cette action diurétique se reproduit à chaque ingestion du médicament, avec une constance remarquable.

La suppression de l'urée est suivie d'une diminution sensible du volume des urines; l'action diurétique de l'urée apparaissant ainsi comme une action passagère, contemporaine de l'ingestion du médicament et peu susceptible de se maintenir par la suite.

Les quatre premiers essais thérapeutiques, consistant en prises peu prolongées de l'urée, (le plus long ayant été poursuivi cinq jours) semblent bien avoir été interrompu prématurément.

Le dernier essai, c'est-à-dire celui qui a permis

d'obtenir la libération de l'hydropisie, a été poursuivi dix jours. Il faut remarquer la débâcle urinaire peu habituelle à laquelle il a donné lieu, *le malade ayant perdu en huit jours dix kilogrammes de son poids, et uriné pendant quatre à cinq jours entre 5 litres et 6 litres et demi*; il faut remarquer encore que la diurèse la plus élevée (6 litres 500) n'a été obtenue que le 9^e jour de la cure, le malade ayant absorbé 225 gr. d'uréc. La cure de diurèse par ingestion d'urée nous paraît donc devoir être poursuivie aussi longtemps qu'il est nécessaire pour libérer l'organisme de ses œdèmes, surtout si l'on est encouragé par l'apparition d'une diurèse plus abondante, et d'un début de déshydratation de l'organisme annoncée par la chute du poids du sujet.

*
* *

Au cours de ce dernier et heureux essai thérapeutique, l'ascension de la courbe urinaire n'a cessé de croître dès le premier jour, s'élevant de demi-litre en demi-litre environ tous les jours, pour atteindre le chiffre peu ordinaire de six litres et demi. Pendant une des tentatives précédentes, la diurèse s'est établie à un chiffre qu'elle n'a jamais dépassé, malgré l'ingestion poursuivie pendant cinq jours, comme dans l'essai pratiqué du 28 août au 1^{er} septembre. C'est ainsi que, le 5^e jour, la diurèse n'est que de 2.800 cc., contre 3.200 cc., pour le 1^{er} jour dans le 1^{er} essai, alors que dans la cure libératrice, la diurèse, qui atteint 2.200 cc. le 1^{er} jour, est au 5^e jour de 4.500 cc.

La réussite remarquable de cette dernière tentative peut être expliquée par ce fait que dans ce cas, et dans ce cas seulement, l'ingestion d'urée fut accompagnée d'un traitement digitalique assez énergique et poursuivi pendant plusieurs jours. On pourrait même nous objecter que la débâcle urinaire est ici une débâcle digitalique : pour le nier en toute sécurité, il nous manque une période d'observation dans laquelle la digitaline eût été administrée aux mêmes doses, sans ingestion simultanée d'urée. Nous ferons simplement remarquer que notre malade, porteur d'une ascite cirrhotique, type Laënnec des plus nets, ne présentait aucun symptôme clinique d'une affection organique du cœur, ou d'asthénie du myocarde. Il est d'expérience ancienne, il est vrai, que la digitaline a parfois une heureuse influence sur la diurèse chez les cirrhotiques, et l'on a pu récemment obtenir avec l'ouabaïne d'Arnaud (1) la disparition d'une ascite de cette nature. Nous ne croyons pas que l'obtention d'une pareille débâcle urinaire au cours d'une cirrhose, à l'aide de la digitale seule, soit un fait qui ait jamais été observé.

Il est impossible d'affirmer qu'un certain degré d'asthénie cardiaque n'ait joué ici aucun rôle dans la genèse des hydropisies et que le retour d'une énergie myocardique plus puissante n'ait pas été pour quelque chose dans l'ascension si remarquable de la courbe urinaire. Josué et Parturier ont en effet montré que

(1) DUFOR et SEMELAIGNE. *Utilisation de l'ouabaïne dans un cas d'ascite cirrhotique. Guérison.* Bull. Soc. Méd. Hôp., 26 décembre 1919, n° 38.

dans certains syndromes hydropigènes, où le rôle de l'asthénie cardiaque ne paraît pas plus évident, la digitaline permet de faire disparaître les œdèmes (1).

Nous pensons simplement que la digitaline a ici un rôle adjuvant qui complète fort heureusement celui de l'urée, et que cette association peut être utilement mise à profit dans des cas de ce genre.

*
* *

L'ingestion d'urée provoque une décharge uréique considérable qui s'établit, chaque fois, aux environs de 50 grammes par 24 heures; la courbe de ces décharges uréiques suit remarquablement celle des urines, les deux courbes étant sensiblement superposables.

L'organisme se débarrasse de l'urée introduite avec une rapidité remarquable, ce qui nous explique que le taux de l'urée ne s'accroît pas dans les humeurs, ainsi que l'indiquent nos dosages. Au contraire, au cours du dernier essai, malgré l'ingestion poursuivie d'urée, le taux de l'urée tend à s'abaisser dans les humeurs et tombe à 0 gr. 21, puis à 0 gr. 15. C'est un fait qui concorde avec les observations de Achard et Paisseau, de Picot, et qu'ils expliquent par l'augmentation de la diurèse provoquée par l'ingestion du médicament. Mais ces dosages de l'urée dans les humeurs ont été pratiqués environ 24 à 26 heures

(1) JOSUÉ et PARTURIER. *Le syndrome rénal à forme hydropigène, chez les cardiaques oliguriques*, in Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux, 28 sept. 1918, p. 682.

après l'ingestion quotidienne de l'urée. Dans un cas, au contraire, où le dosage fut pratiqué 10 heures seulement après l'absorption, nous avons relevé une élévation légère de l'azotémie, $Ur = 0 \text{ gr. } 45$ par litre de sérosité (17 septembre). Il se produit, en effet, sous l'influence de l'administration d'urée, une hyperazotémie passagère, ainsi que nous avons pu nous en rendre compte par les dosages suivants, effectués chez le malade Krie... de l'observation I.

Le 19 août, à 12 h. 25, nous recueillons, par ponction, 30 cc. de liquide ascitique, qui contient $0 \text{ gr. } 30$ d'urée par litre.

De suite, le malade ingère devant nous 25 grammes d'urée en solution dans 250 cc. de tisane de tilleul.

A 14 h. 25, nouvelle ponction et nouveau dosage, qui donne un taux d'urée de $0 \text{ gr. } 60$ par litre.

A 17 h., le dosage dans le liquide ascitique donne $0 \text{ gr. } 54$ d'urée par litre.

De 12 h. 25 à 17 heures, le malade a émis 500 cc. d'urines ayant une concentration uréique de $15 \text{ gr. } 50$ par litre.

A 21 h. 30, le dosage dans le liquide d'ascite donne $0 \text{ gr. } 51$ par litre.

Le lendemain matin, à 11 heures, le taux de l'urée dans le liquide est revenu exactement à $0 \text{ gr. } 30$. Le malade a émis dans les 24 heures, 3.250 cc. d'urines ayant une concentration de $14 \text{ gr. } 10$ par litre, ce qui représente un débit uréique de 46 gr. par 24 heures.

Nos constatations s'accordent avec celles des autres observateurs. Monakow, en administrant 27 grammes

d'urée à un individu, a constaté que le taux de l'urée sanguine s'élève rapidement pour atteindre son maximum deux heures après l'ingestion, puis qu'il descend lentement pour revenir en 24 heures presque à son taux primitif; l'élimination, selon Monakow, serait complète en 36 heures; elle ne demanderait que 24 heures pour Siebeck (1).

Les modifications de la constante uréo-sécrétoire ont été assez curieuses chez ce sujet.

Le 13 septembre, le malade ne prenant pas d'urée, nous obtenons :

Urée dans la sérosité d'ascite.....	0 gr. 24
Concentration	7 gr. 25
Débit	9 gr. 41
Poids	78 kil. 6
Volume des urines pendant l'épreuve.	1.199 cc.

$K = 0,11$.

Le 17 septembre, le malade ayant absorbé 25 gr. d'urée à 7 heures, et l'épreuve ayant été faite à 17 heures (durée de l'épreuve : 37 minutes).

Urée dans la sérosité d'ascite..... 0 gr. 45

(Le liquide est recueilli goutte à goutte pendant les 37 minutes de l'épreuve).

(1) MONAKOW et SIEBECK, cités par BERTOLINI, in *I perturbamenti funzionali del rene*, Societa editrice libraria, Milan, 1921.

Concentration	13 gr. 93
Débit	41 gr. 73
Poids	79 kil. 6
Volume des urines pendant l'épreuve	2.996 cc.
$K = 0,083.$	

Le 22 septembre (le malade a absorbé quotidiennement 25 grammes d'urée depuis trois jours).

Urée dans la sérosité d'ascite.....	0 gr. 21
Concentration	6 gr. 06
Débit	28 gr. 62
Poids	80 kil. 7
Volume des urines pendant l'épreuve	4.723 cc.
$K = 0,057.$	

Le 23 septembre (reçoit toujours de l'urée).

Urée dans la sérosité d'ascite.....	0 gr. 25
Concentration	20 gr. 60
Débit	39 gr. 67
Poids	79 kil.
$K = 0,044.$	

Le 27 septembre (après 8 jours d'urée).

Urée du sérum sanguin	0 gr. 21
Concentration	9 gr. 39
Débit	36 gr. 90
Poids	72 kil. 6
$K = 0,045.$	

Cette amélioration progressive de la constante jusqu'au chiffre anormalement bas de 0,044 coïncide avec une suractivité fonctionnelle traduite par la diurèse considérable relevée au cours des nycthémes pendant lesquels furent pratiqués ces examens.

Nous notons $K = 0,083$ pour 1.725 cc. par 24 heures

$K = 0,057$ pour 4.500 cc. —

$K = 0,044$ pour 4.250 cc. —

$K = 0,045$ pour 5.000 cc. —

On remarquera encore que le volume des urines recalculé pour 24 heures n'étant que de 1.199 cc. pour $K = 0,11$, il fut beaucoup plus considérable au cours des autres épreuves : 2.996 cc. pour 0,083 et 4.723 cc. pour $K = 0,057$ par exemple.

La constante d'Ambard paraît donc mesurer ici le travail accompli par le rein, travail considérable et inusité comme l'indiquent les décharges aqueuses et uréiques, plutôt que la quantité et la qualité du parenchyme rénal; sinon la constante, pratiquée ici dans des conditions légitimes, devrait théoriquement demeurer invariable, à moins que l'on admette des modifications fonctionnelles du parenchyme, sous l'influence de l'urée, ce qui est possible.

*
**

Une seconde observation, bien que moins démonstrative, paraît devoir être rapprochée de la précédente.

OBSERVATION II

M. Bré... entre dans le service du Dr Josué pour cirrhose avec ascite. Pas de lésions cardiaques. Oligurie sans albuminurie.

DATES	URÉE dans	URINES des	URÉE DANS LES URINES		OBSERVATIONS
	LE SÉRUM	24 heures	par litre	par 24 heures	
28 Juillet	0 gr. 33	800 cc.			
29 —					Urée 20 grammes
30 —					Urée —
31 —					Urée —
1 ^{er} Août		1.500 cc.	13 gr. 8	20 gr. 7	Urée —
2 —	0 gr. 61	1.600 cc.	20 gr. 2	30 gr. 3	Urée —
4 —		1.700 cc.	10 gr.	17 gr.	
7 —	0 gr. 34	2.000 cc.	12 gr. 50	25 gr.	
9 —		1.000 cc.	11 gr.	11 5r.	
30 —	0 gr. 36	1.700 cc.	18 gr. 06	18 gr. 06	
11 Sept. - Le malade sort guéri; le volume de son abdomen est redevenu normal.					

Chez ce malade, l'ingestion d'urée maintenue pendant 5 jours a manifestement provoqué une élévation de la diurèse qui, de 800 cc, s'est progressivement accrue jusqu'à 2 litres. Il est intéressant de noter les modifications du taux de l'azotémie, qui, avant le traitement, de 0 gr. 33 par litre, est passée à 0 gr. 61 après l'ingestion en 5 jours de 100 grammes d'urée, pour revenir, cinq jours après la suspension du traitement à un taux très voisin de son taux initial (0 gr. 34).

Le traitement paraît chez ce malade avoir exercé une heureuse influence; l'hydropisie a disparu, le volume de l'abdomen est revenu, le jour de la sortie du malade, à un chiffre normal.

Action de l'urée dans l'asystolie

La propriété diurétique de l'urée a été utilisée chez les cardiaques et fut préconisée dans ces cas par Klemperer. Achard et Paiseau ont constaté chez ces malades, auxquels ils faisaient ingérer de l'urée pour réaliser l'expérience de l'azoturie provoquée, une diurèse qui abaissait le taux de l'urée dans le sérum et dans les sérosités; la décharge d'urée par l'urine dépassait la dose introduite. L'ingestion d'urée, chez ces malades, semblait déclancher en quelque sorte la diurèse et mettre fin à la rétention préalable. Mais ces auteurs insistent sur les très grandes variations et l'inconstance de ces effets diurétiques.

M. Parturier, dans sa thèse, dit que chez les cardio-hépatiques, dont le taux de l'urée sanguine reste bas malgré l'oligurie prononcée (oligurie sans azotémie), l'insuffisance de la quantité d'urée produite par le foie peut expliquer en partie l'insuffisance de la sécrétion aqueuse, persistant malgré le traitement cardiotonique. Il a pu obtenir le déclanchement de la diurèse et la résorption des œdèmes en faisant ingérer plusieurs jours de suite à des sujets de ce genre une dose quotidienne de 25 grammes d'urée.

Nous en donnerons comme exemple le cas suivant, que nous avons observé dans le service du Docteur Josué.

OBSERVATION III

M. Lanh..., Hyacinthe, âgé de 58 ans, entre en asystolie confirmée; insuffisance mitrale, oligurie, congestion du foie et des bases pulmonaires, volumineux œdèmes des membres inférieurs.

Pression artérielle, au Pachon : Max. 12, Min. 9.

Albumine : 0 gr. 25 par litre d'urine.

Après préparation (saignée, purgation), il reçoit pendant quatre jours xxv gouttes de la solution de digitaline Nativelle au millième. La diurèse ne dépasse pas un litre, et l'état clinique reste stationnaire.

Le 5^e jour, le taux de l'urée est de 0 gr. 42 par litre de sérum; la diurèse est de 500 cc. Le malade reçoit 20 gr. d'urée et x gouttes de Digitaline.

Le 6^e jour, le malade a uriné un litre et demi; il reçoit 20 gr. d'urée et x gouttes de Digitaline.

Le 7^e jour, il urine 2 litres. Le taux de l'urée sanguine s'élève à 0 gr. 68. Le malade reçoit 20 gr. d'urée et x gouttes de Digitaline.

Le 8^e jour, urines : 1 litre 500; le taux de l'urée sanguine s'élève à 0 gr. 96. Le malade se sent amélioré et les œdèmes diminuent; il reçoit à nouveau 20 grammes d'urée et x gouttes de Digitaline.

Le 9^e jour, le malade a uriné 3 litres et, malgré l'ingestion poursuivie d'urée, le taux de l'urée sanguine retombe à 0 gr. 60, l'élimination uréique urinaire étant de 33 gr. 9.

On supprime alors l'urée, tout en maintenant la digitaline à la dose quotidienne de x gouttes.

Les jours suivants, le taux de l'urée sanguine tombe

à 0 gr. 46, puis à 0 gr. 37, cependant que les œdèmes disparaissent et que la diurèse se maintient entre deux et trois litres; l'élimination uréique oscille entre 20 et 25 grammes par 24 heures; la pression artérielle, mesurée au Pachon, est alors de : maxima 15, minima 10.

*
* *

Il faut noter chez ce malade les modifications du taux de l'urée sanguine sous l'influence du traitement; nous le voyons s'élever progressivement de 0 gr. 42 à 0 gr. 96, tant que la diurèse ne dépasse pas deux litres, puis, s'abaisser de 0 gr. 96 à 0 gr. 60, malgré l'ingestion poursuivie d'urée, lorsque la diurèse atteint trois litres, et revenir rapidement à 0 gr. 37 après la suppression du traitement, la diurèse se maintenant entre deux et trois litres.

Il nous paraît légitime, dans une observation de ce genre, de rapporter le déclenchement de la diurèse à l'hyperazotémie provoquée par les ingestions d'urée.

Innocuité de l'ingestion de l'urée

On peut se demander si, dans les cas où les reins sont peu perméables à l'urée, l'ingestion poursuivie d'urée ne risque pas de provoquer une rétention azotée susceptible d'engendrer des troubles graves. C'est ainsi que Achard et Paiseau ont pu, dans un cas de néphrite interstitielle, élever, par ingestion d'urée, le taux de l'urée sanguine jusqu'à 4 gr. 40, et déterminer des troubles digestifs.

Il semble bien que ce soit souvent une crainte exagérée ainsi qu'il résulte des observations de Picot. Chez des opérés, fortement oliguriques, et présentant une azotémie marquée (4 gr. 10 dans un cas; 0 gr. 698 dans un autre), il a constaté sous l'influence de l'ingestion d'urée : une augmentation manifeste du volume des urines; de la concentration maxima de l'urée dans ces urines; enfin, l'abaissement du taux de l'urée dans le sang. Chez un sujet, en effet, à la suite d'une ingestion de 25 grammes d'urée, le taux de l'urée sanguine tombe en 48 heures de 4 grammes pour 1.000 à 2 gr. 97 p. 1.000. Chez un second sujet, sous l'influence de l'ingestion de 50 grammes d'urée, le taux

de l'urée sanguine passe d'un chiffre inconnu à 0 gr. 942 p. 1.000, puis à 0 gr. 63 p. 1.000 en 4 jours. De plus, chez un de ces malades, atteint de diarrhée et de vomissements depuis 5 jours, l'ingestion de 25 grammes d'urée fit disparaître ces troubles.

Monsieur Parturier a bien voulu nous communiquer deux observations recueillies par lui dans le service du Docteur O. Josué, et qui corroborent l'innocuité de l'administration de l'urée à des brightiques azotémiques.

OBSERVATION IV

M. Char..., Edmond, 39 ans, polisseur, entre dans le service de M. le D^r Josué, salle Bouillaud, n° 11, le 11 août 1915, pour de la dyspnée et de l'œdème des jambes, qui lui ont valu d'être réformé. La dyspnée, continue, a parfois subi des exacerbations paroxystiques avec expectoration rosée.

A l'entrée, le malade, très dyspnéique, se présente avec un léger œdème des deux jambes; congestion des deux bases; l'auscultation du cœur fait entendre un souffle systolique de la pointe et un souffle diastolique au foyer aortique. La tension artérielle, au Pachon, est de, Max. 24, Min. 12.

Albuminurie, 0 gr. 25 par litre:

Azotémie à l'entrée 1 gr. 09 par litre.

Le malade est d'abord mis en observation du 20 au 26 août; il est purgé et saigné, et reçoit 0 gr. 10 d'extrait de Valériane *pro die*; sa diurèse oscille entre deux et trois litres, l'azotémie est de 1 gr. 24 le 23, 1 gr. 48, le 25.

Le 26 août, reçoit 25 grammes d'urée.

Le 27 août, urines, 2750 cc, contenant 15 gr. 87 d'urée

TABEAU DE L'OBSERVATION

CHAR... (Edmond), 39 ans — Salle Bouillaud n° 11

DATES	VOLUME des URINES	UR.	K.	URÉE DES URINES		TRAITEMENT	OBSERVATIONS
				AU LITRE	PAR 24 HEURES		
20 Août		1 gr. 09					
22 —	3250 cc			13 gr. 12	29 gr. 52		
23 —	2250 cc	1 gr. 24		12 gr. 75	28 gr. 68		
24 —	2250 cc			11 gr. 37	25 gr. 58		
25 —	2400 cc	1 gr. 48		14 gr. 12	33 gr. 88		
27 —	2750 cc			15 gr. 87	43 gr. 64	Le 26, 25 gr. d'urée.	
28 —	3000 cc			15 gr. 62	49 gr. 86	25 gr. d'urée.	
29 —	3750 cc	1 gr. 93		15 gr. 25	57 gr. 18	25 gr. d'urée.	
30 —	3000 cc			13 gr. 87	41 gr. 61	Urée supprimée.	
31 —	3300 cc	1 gr. 45		13 gr. 12	43 gr. 29		
1 ^{er} Sept.	3000 cc	1 gr. 30		14 gr. 50	43 gr. 50		
2 —	3250 cc			11 gr. 50	37 gr. 37		

6	—	3200 cc			9 gr. 80	31 gr. 36	
7	—	2850 cc	1 gr. 28		16 gr. 35	46 gr. 59	
8	—	Urines perdues					
9	—	2900 cc			12 gr. 25	35 gr. 52	
10	—	2125 cc			12 gr. 25	36 gr. 68	
11	—	2800 cc			12 gr. 40	34 gr. 72	
13	—		1 gr. 06	0,22			
14	—	2600 cc			10 gr. 37	26 gr. 96	
15	—	2550 cc			12 gr. 25	27 gr. 56	
16	—	2800 cc			11 gr. 50	32 gr. 20	
17	—	2600 cc			12 gr. 10	31 gr. 46	
20	—	2500 cc			13 gr. 63	34 gr. 07	
21	—	2500 cc	1 gr. 12	0,22			25 grammes d'urée.
22	—	2500 cc			11 gr. 80	29 gr. 50	
23	—	3200 cc			16 gr. 06	51 gr. 39	—
24	—	3600 cc	1 gr. 84	0,26	14 gr. 24	51 gr. 26	—
25	—	3500 cc			15 gr. 75	55 gr. 12	—
26	—	3250 cc			16 gr. 98	55 gr. 19	—
27	—	2750 cc			15 gr. 44	42 gr. 46	Urée supprimée.
28	—	2250 cc	1 gr. 06	0,203	12 gr. 72	28 gr. 62	
30	—	2400 cc			10 gr. 90	26 gr. 16	
		2250 cc	1 gr. 36	0,23	14 gr. 24	32 gr. 04	
6	Octobre						

par litre, 43 gr. 64 pour les 24 heures : 25 grammes d'urée. Le malade se sent mieux, les œdèmes sont en voie de disparition. Il n'y a plus d'albumine dans les urines.

Le 28 août, urines, 3000 cc, contenant 16 gr. 62 d'urée par litre, 49 gr. 86 pour les 24 heures : 25 gr. d'urée.

Le malade se sent bien, il se plaint seulement d'une sensation de faiblesse.

Le 29 août, urines, 3750 cc, contenant 15 gr. 25 d'urée par litre, 57 gr. 18 pour les 24 heures.

Un dosage d'urée donne $Ur = 1 \text{ gr. } 93$ par litre.

L'urée est supprimée.

Le 30 août, urines, 3000 cc., 13 gr. 87 d'urée par litre, 41 gr. 61 par 24 heures.

Le 31 août, urines, 3300 cc, 13 gr. 12 d'urée p. l.; 43 gr. 29 par 24 heures.

Traces d'albumine.

$Ur = 1 \text{ gr. } 45$.

Le 1^{er} septembre, urines, 3 litres; 14 gr. 50 d'urée p. l.; 43 gr. 50 par 24 heures.

$Ur = 1 \text{ gr. } 30$.

Jusqu'au 13 septembre, la diurèse reste élevée, de deux à trois litres; l'azotémie, mesurée le 4 septembre, est de 1 gr. 24, le 8, de 1 gr. 28, le 13, de 1 gr. 06 avec constante $K = 0,22$.

Le 21 septembre, $Ur = 1 \text{ gr. } 12$; $K = 0,22$.

Le 22 septembre, urines, 2500 cc, contenant 11 gr. 80 d'urée par litre, 29 gr. 50 par 24 heures. Le malade prend 25 grammes d'urée.

Le 23 septembre, urines, 3200 cc; urée p. l., 16 gr. 06; par 24 h., 51 gr. 39; 25 grammes d'urée en ingestion.

Le 24 septembre, urines, 3600 cc; urée p. l., 14 gr. 24; par 24 h., 51 gr. 26.

$Ur = 1 \text{ gr. } 84$ par litre; $K = 0,26$.

Le malade prend 25 grammes d'urée.

Le 25 septembre, urines, 3500 cc; urée p. l., 15 gr. 75;
par 24 h.; 55 gr. 12.

Le malade prend 25 grammes d'urée.

Le 26 septembre, urines, 3250 cc, urée p. l., 16 gr. 98;
par 24 h., 55 gr. 19.

Le malade prend 25 grammes d'urée.

Le 27 septembre, urines, 2750 cc; urée p. l., 15 gr. 44;
par 24 h., 42 gr. 46.

Urée supprimée.

Le 28 septembre, urines, 2250 cc; urée p. l. 12 gr. 72;
par 24 h., 28 gr. 62.

Ur = 1 gr. 06. K = 0,203.

*
* *

A noter chez ce malade, dont la diurèse est satisfaisante, le peu d'élévation du taux de l'azotémie sous l'influence de l'urée ingérée (de 1 gr. 09 à 1 gr. 93. et de 1 gr. 12 à 1 gr. 84); la parfaite tolérance du médicament; l'augmentation très nette de la diurèse qui passe de deux litres environ à plus de trois litres; les décharges uréiques abondantes et qui atteignent 55 gr. par vingt-quatre heures.

Les modifications de la constante uréo-sécrétoire ont été peu importantes, chez ce malade.

I. *En dehors des périodes d'ingestion d'urée*, on note :

Le 13 septembre :

Azotémie	1 gr. 06
Concentration	12 gr. 55
Débit	30 gr. 84

Poids 69 kil.

K = 0,22.

Le 21 septembre :

Azotémie 1 gr. 12

Concentration 16 gr. 66

Débit 30 gr. 65

Poids 70 kil.

K = 0,22.

II. *Pendant la période d'ingestion d'urée*, la constante subit une légère augmentation.

Le 24 septembre (a reçu 50 grammes d'urée) :

Azotémie 1 gr. 84

Concentration 17 gr. 25

Débit 58 gr. 04

Poids 68 kil. 2

K = 0,26.

III. Par contre, *deux jours après la suppression de l'urée*, légère amélioration.

Le 28 septembre :

Azotémie 1 gr. 06

Concentration 10 gr. 90

Débit 41 gr. 20

Poids 70 kil.

K = 0,203.

*
* *

Les modifications de l'azotémie et de la constante uréo-sécrétoire ont été plus sensibles chez un second malade dont la diurèse était moins abondante.

OBSERVATION V

M. Boul... entre dans le service du D^r Josué le 25 septembre avec le diagnostic de dyspnée urémique.

Néphrite chronique avec albuminurie de 2 gr. par litre; épanchement pleural gauche; œdème des jambes. Insuffisance cardiaque.

Le malade est d'abord mis en observation, avec un régime approprié *du 25 septembre au 5 octobre*; la diurèse ne dépasse pas un litre; l'azotémie s'élève durant cette période ainsi que le montrent les résultats qui figurent au tableau ci-joint.

DATES	UR.	K.	URINES PAR 24 H.	URÉE DES URINES		OBSERVATIONS
				PAR LITRE	PAR 24 H.	
25 sept.	0 gr. 69	0,33				
26 —	0 gr. 87					
27 —	1 gr. ⁽¹⁾					
29 —	1 gr. 15	0,43	1000 cc	16 gr.	16 gr.	
2 oct.	0 gr. 87 ⁽¹⁾		1000 cc	16 gr. 36	16 gr. 36	
5 —	1 gr. 03		1000 cc			
6 —	1 g. 15 ⁽¹⁾		1000 cc			Urée 25 grammes
7 —	1 g. 60 ⁽¹⁾		1000 cc	25 gr. 45	25 gr. 45	Id.
8 —			750 cc	24 gr. 24	18 gr. 18	Id.
9 —	2 gr. 63	0,54	1500 cc	23 gr. 93	35 gr. 89	Id.
10 —	2 g. 30 ⁽¹⁾		2260 cc	27 gr. 27	61 gr. 63	Id.
11 —			2500 cc	26 gr. 06	65 gr. 06	Id.
12 —	1 gr. 69	0,21	1800 cc	28 gr. 18	50 gr. 72	Id.
14 —	1 g. 54 ⁽¹⁾		1800 cc	27 gr. 27	49 gr. 08	

(1) Dans le liquide pleural.

Le taux de l'urée dans le liquide pleural, paraît, chez ce malade, plus faible que le taux correspondant de l'urée dans le sérum.

Du 14 au 19 octobre, après la suspension du traitement, la diurèse s'élève à nouveau entre 2250 cc et 3 litres par jour, contenant de 13 à 15 grammes d'urée par litre, et environ 35 grammes par 24 heures.

Le 19 octobre le taux de l'urée dans le liquide pleural est de 1 gr. 31 par litre; il n'est que de 0 gr. 97 le 20, et de 0 gr. 81, le 21.

*
**

Il faut noter, chez ce malade, l'élévation notable de l'azotémie sous l'influence des ingestions d'urée (de 1 gr. 03 à 2 gr. 63 dans le sang, de 0 gr. 87 à 2 gr. 30 dans le liquide pleural). A noter surtout la diminution inverse du taux de l'azotémie qui revient, malgré l'ingestion poursuivie de l'urée, de 2 gr. 63 à 1 gr. 69, dans le sang, dès que la diurèse s'améliore et dépasse deux litres.

La constante uréo-sécrétoire a subi des oscillations nettes chez ce malade.

I. Avant l'ingestion de l'urée, nous trouvons :

Le 25 septembre :

Azotémie	0 gr. 69
Concentration	15 gr. 75
Débit	4 gr. 75
Poids	63 kil. 5
K = 0,33.	

Le 29 septembre :

Azotémie	1 gr. 15
Concentration	18 gr. 48
Débit	7 gr. 05

Poids 60 kil.

$K = 0,43.$

Ces deux examens ne sont évidemment pas valables, étant donné l'oligurie.

II. Pendant la période d'ingestion d'urée.

Le 9 octobre, alors que le malade va beaucoup mieux, que la dyspnée a disparu, et que le sommeil est redevenu calme :

Azotémie 2 gr. 63

Concentration 27 gr. 27

Débit 19 gr. 52

Poids 60 kil.

$K = 0,54.$

L'examen n'est pas valable, étant donné l'oligurie relative, le volume des urines, recalculé pour les 24 heures, n'étant que de 716 cc. Dès que la diurèse s'élève nous trouvons :

Le 12 octobre :

Azotémie 1 gr. 69

Concentration 29 gr. 69

Débit 52 gr. 43

Poids 63 kil.

$K = 0,21.$

Il faut remarquer que, dans ce dernier *examen valable*, malgré l'abaissement du taux de l'azotémie et l'augmentation du volume des urines, la concentration uréique est cependant supérieure à celle trouvée dans

l'examen précédent. Il y a là un fait analogue à ceux qui ont été signalés par Picot, c'est-à-dire que le pouvoir de concentration de l'urée s'est élevé sous l'influence de l'ingestion d'urée.

*
**

De ces observations, comme des observations publiées par d'autres auteurs, on peut tirer la conclusion que l'accumulation de l'urée introduite dans l'organisme ne se produit que dans les cas où la diurèse reste insuffisante. Lorsque le volume des urines augmente, les reins peuvent arriver à éliminer des quantités considérables d'urée malgré la diminution de leur pouvoir de concentration uréique. C'est ainsi que nous avons vu un sujet, dont la constante uréo-sécrétoire était de 0,22, éliminer 57 grammes d'urée dans 3.750 cc. d'urine; un autre sujet, dont la constante uréo-sécrétoire était de 0,21, éliminer 65 gr. 06 d'urée dans 2.500 cc. d'urine.

Il semble donc que la polyurie par ingestion d'urée puisse être interprétée comme une réaction de défense de l'organisme, dont les reins ont besoin, pour éliminer une quantité aussi considérable d'urée, d'une quantité d'eau, d'autant plus considérable que les limites de leur pouvoir de concentration sont moins larges.

C'est pourquoi, chez un individu normal, on ne peut parvenir à élever notablement et durablement le taux de l'urée dans les humeurs, par ingestion d'urée,

qu'en supprimant ou restreignant l'ingestion du liquide, ou, sinon, en administrant des doses d'urée telles que la compensation polyurique devienne insuffisante.

Ainsi donc, l'accumulation de l'urée ingérée n'est à craindre que lorsque la polyurie ne se produit pas; mais même lorsque l'accumulation survient, il ne semble pas qu'elle s'accompagne de troubles urémiques.

La non toxicité de l'urée est un fait sur lequel tous les auteurs ont insisté après Fournier et après Bouchard; et il est actuellement classique de rattacher les troubles observés dans l'urémie à des corps de la série azotée non uréique.

Josué et Parturier, dans des expériences inédites, ont pu injecter dans les veines de certains de leurs malades oedématisés 3 gr. 50 d'urée (en solution dans 150 centimètres cubes de sérum glucosé isotonique) sans observer aucun trouble; ils ont obtenu à chaque injection une augmentation très nette du volume des urines, qui, dans un cas, passa de 1.800 cc. à 3 litres, dans un autre, de 2.500 à 4 litres, etc.

■
* *

Tous les auteurs qui ont tenté d'utiliser en thérapeutique la propriété diurétique de l'urée, ont reconnu l'infidélité de son action. Cette infidélité est réelle, mais encore faut-il que l'emploi de ce diurétique ait été judicieusement mis en œuvre. Parturier, dans sa thèse, en réserve l'emploi aux cas où l'insuffisance

de la fonction uréogénique du foie peut être mise en cause, et il est de fait que les plus beaux succès ont été constatés dans la cirrhose de Laënnec.

Il ne faut pas oublier que les malades, chez lesquels cette médication a été tentée par les différents auteurs, étaient des oliguriques œdématisés, et que l'insuffisance cardiaque était souvent, chez eux, manifeste ou latente. Or, on ne peut espérer obtenir, grâce à l'urée, une polyurie chez des sujets dont les troubles de la diurèse reconnaissent comme cause principale le fléchissement de l'énergie cardiaque. Ce n'est qu'une fois cette énergie rétablie, à l'aide de la digitale, par exemple, qu'il est légitime, si la polyurie ne s'établit pas, après avoir essayé les diurétiques usuels, comme la théobromine, par exemple, de recourir à l'urée qui pourra parfois parvenir à déclancher la diurèse.

L'urée a donc des indications assez restreintes : elle doit être réservée aux cas d'hydropisie chez les hépatiques ou les cardio-hépatiques, dont le taux de l'urée sanguine est faible, et alors que cette hydropisie a résisté aux diurétiques habituels, associés ou non, suivant les indications cardiaques, à la digitale. Les résultats obtenus chez des malades répondant à ces indications seront souvent, nos observations le montrent, tout à fait remarquables.

CONCLUSIONS

I. La notion des propriétés diurétiques de l'urée, acquise, il y a un siècle, par la découverte de Ségalas et Vaucuelin, a été confirmée par les travaux des cliniciens et des expérimentateurs du XIX^e siècle. L'infidélité de son action, qui en a longtemps fait délaisser l'emploi est réelle, mais encore faut-il que l'emploi de ce diurétique ait été judicieusement mis en œuvre.

Ses indications semblent devoir être restreintes aux cas d'hydropisie chez les hépatiques ou les cardio-hépatiques dont le taux de l'urée sanguine est faible, par insuffisance de la fonction uréopoiétique, et dont l'hydropisie résiste aux diurétiques habituels. C'est en effet dans les cas de cirrhose de Laënnec que l'urée a fourni ses plus belles cures.

II. Encore ne faut-il pas oublier que, chez les malades répondant à ces indications, l'insuffisance cardiaque existe souvent, manifeste ou latente; il serait illusoire d'espérer obtenir dans ces conditions, par le seul moyen de l'urée, une polyurie satisfaisante. Ce n'est qu'une fois l'énergie cardiaque rétablie, à l'aide de la digitale, que l'administration de l'urée sera capable de déclancher la diurèse, alors que les diurétiques habituels auront souvent échoué.

L'administration du médicament doit être prolongée aussi longtemps qu'il est nécessaire pour obtenir une polyurie prolongée, et la résorption des œdèmes ou des épanchements, résorption traduite par la chute

du poids, et, en cas d'ascite, par la diminution du périmètre abdominal, l'action de l'urée paraissant passagère, et seulement contemporaine de l'ingestion du médicament.

III. L'administration de doses thérapeutiques d'urée (25 grammes par jour) est suivie d'une élévation passagère du taux de l'urée dans les humeurs. Mais l'accumulation de l'urée ne se produit que dans les cas où la diurèse reste insuffisante. Lorsque le volume des urines augmente, les reins peuvent arriver à éliminer des quantités considérables d'urée, même si leur pouvoir de concentration uréique est diminué. Tout se passe comme si la polyurie par ingestion d'urée représentait une réaction de défense de l'organisme, dont les reins ont besoin pour éliminer une quantité aussi considérable d'urée, d'une quantité d'eau d'autant plus considérable que les limites de leur pouvoir de concentration sont moins larges.

L'accumulation de l'urée n'est donc à craindre que lorsque la polyurie ne se produit pas. Mais, même dans ce cas, il n'y a pas lieu, semble-t-il, de redouter l'apparition de troubles urémiques.

Vu Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
ROGER.

Vu et PERMIS d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

Vu :
Le Doyen,
ROGER.

